

# 重组胰岛素类产品药学研究与评价技术指导原则 (修订版)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年4月

## 目录

一、前言 .....	1
二、适用范围.....	1
三、一般原则.....	2
四、生产用原材料.....	2
(一) 生产用种子库/细胞库.....	3
(二) 化学分子修饰物 .....	4
(三) 其他生产用原材料 .....	5
五、生产工艺.....	6
(一) 原料药生产工艺 .....	7
(二) 制剂处方及生产工艺 .....	11
(三) 生产工艺验证 .....	14
六、质量研究与质量控制 .....	15
(一) 质量研究 .....	16
(二) 质量控制 .....	20
七、接触性包装及密闭容器系统 .....	22
八、稳定性研究.....	22
九、相似性研究.....	24
十、参考文献.....	25

附件 1 胰岛素类产品相关杂质研究决策树.....	26
---------------------------	----

## 一、前言

本指导原则所述重组胰岛素类产品是指以重组生物技术制造的人胰岛素和人胰岛素类似物，及其衍生物等。该类产品的总体上具有结构特征明确、作用机制清晰等特点，是控制血糖水平、治疗糖尿病的主要药物之一。

胰岛素类产品作用机制为与靶细胞表面受体结合，激活信号通路，促进外周组织摄取利用葡萄糖、抑制肝糖原生成与输出、推动糖原合成，同时调节脂肪代谢，从而实现降糖效果。

本指导原则基于当前的科学认知，旨在明确重组胰岛素类产品研发和生产中的共性技术要求。申请人可根据药物研发的实际情况，在符合药物研发规律的前提下，采用其他有效的方法和手段对产品进行深入研究，及时与监管机构进行沟通交流，并在申报资料中说明其科学合理性。随着科学认知和技术的不断发展，本指导原则的相关内容将不断更新完善。

## 二、适用范围

本指导原则适用于重组胰岛素类产品（以下简称胰岛素类产品）的创新药和生物类似药的上市阶段药学研究，包括人胰岛素、人胰岛素类似物（如甘精胰岛素、门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素），及其衍生物（如地特胰

胰岛素、德谷胰岛素、依柯胰岛素)等。含胰岛素的复方制剂或其他修饰产品可酌情参考。

### **三、一般原则**

申请人应基于“质量源于设计”的理念进行胰岛素类产品研发和生产，对生产工艺和产品质量进行全面、充分的研究，建立覆盖全生命周期质量管理体系，确保产品安全、有效、质量可控。同时，考虑到该产品具有用药频次较高、周期较长等特点，应重点关注对杂质的控制以降低安全性风险。

生物类似药研发应同时遵循相关指导原则。

开发新剂型时，需关注原料药（注：本文所指的原料药与化学原料药不同）与制剂体系的适配性，包括针对递送系统的性能、原料药与新辅料的相容性以及体内外释放行为等进行全面的研究评估。

### **四、生产用原材料**

生产用原材料是影响产品质量的关键因素之一。其质量应符合《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)的相关要求。申请人应结合胰岛素类产品的特点，综合分析各类原材料对产品安全性、有效性和质量可控性的潜在影响，基于风险等级对生产用原材料进行分类管理，并建立与产品开发阶段相适应的质量控制策略。申请人应根据

研究确定生产用原材料的来源，严格实施供应商审计，制定合理的内控质量标准，以确保原材料供应链和质量稳定可靠。

### （一）生产用种子库/细胞库

用于胰岛素类产品生产的菌株（细胞株）应符合《中国药典》、ICH 等的相关要求。

关于生产用菌株（细胞株）的构建，申请人应在充分研究的基础上，明确其目的基因、表达载体、宿主菌（细胞）的来源等详细信息，申报资料中需要完整、详细说明工程菌株（细胞株）和各级种子库（细胞库）的构建过程与检定结果。原始种子库应具有单克隆性，主种子库、工作种子库建立及复苏用于生产时，应避免采用划线挑取单克隆的操作方式，以确保各级、各批次种子库之间的均一性及产品质量的一致性。细胞库检定项目应涵盖生物学特性、生化特性、分子遗传特性和外源因子污染等。种子库（细胞库）的传代稳定性研究应采用代表性生产工艺进行，并在实际工艺中进行确认，应根据所使用的表达系统，对生长、表达、代谢、遗传稳定性（遗传拷贝数/质粒保有率）、外源因子污染等开展研究，根据研究结果合理拟定各级种子库（细胞库）的限传代次。

对于原核表达系统，鼓励在工程菌株构建过程中使用

环境友好且能有效实现筛选目的的系统；同时，应加强各级种子库及上游生产全过程噬菌体及其他外源因子的检测及控制。

## （二）化学分子修饰物

胰岛素类产品的化学分子修饰物作为最终分子组成部分，是影响胰岛素类产品体内药代动力学行为、免疫原性、受体亲和力及整体安全性的重要因素之一。目前所用的化学分子修饰物多为脂肪酸链，由于不同的生产工艺对脂肪酸链质量有影响，申请人应尽早确定化学分子修饰物的来源及工艺，确保批间质量的一致性。质量研究中，需对杂质（包括工艺杂质、降解产物及致突变杂质）进行全面分析，研究其去向与去除情况。当化学分子修饰物发生变更（如来源、生产工艺）时，需结合产品的开发阶段和变更风险，充分评估变更对终产品质量的影响，制定合理的研究策略，对化学分子修饰物进行质量对比研究或/和对终产品进行充分的可比性研究。

### 1. 生产工艺

对于化学分子修饰物，其制备用起始物料的选择应参考 ICH Q11 和相关技术要求，建立合理的内控标准，对关键的工艺中间产物拟定合理的控制标准。

化学分子修饰物若为脂肪酸链（包含连接子），应加强

起始物料控制确保其质量可控。若脂肪酸链以活化酯（如 NHS 酯）形式投料，因其直接影响修饰反应效率，应结合物料暂存情况控制其水解程度。

## 2. 结构确证

可参考化学原料药相关技术指南的要求，结合具体工艺路线，采用多种分析方法对化学分子修饰物的化学结构进行研究。对含有立体构型的化学分子修饰物，可采用单晶 X 衍射、核磁共振等手段进行立体结构的确证研究。

## 3. 质量标准

根据胰岛素类产品质量控制要求，结合化学分子修饰物制备工艺，合理拟定化学分子修饰物质量标准的控制项目、分析方法和限度。应充分鉴定并控制可能与胰岛素发生副反应的杂质，并将有关物质等杂质纳入质量标准进行控制。结合起始物料、工艺控制情况考虑在化学分子修饰物质量标准中纳入手性异构体检项。对于潜在的致突变杂质可按照 ICH M7 的要求进行风险评估和控制。

## 4. 稳定性

应参照 ICH 和化学药品稳定性研究等相关技术指导原则，对化学分子修饰物进行稳定性考察，拟定合理的贮藏条件和有效期（复验期）。

### （三）其他生产用原材料

生产过程中应尽量避免使用动物/人源性组分，如确需使用，需要提供充分的研究资料，应充分评估其生物安全方面的潜在风险，并确定合理的使用量，开展残留监测与控制。例如，生产过程中应尽量避免使用动物来源的蛋白酶，鼓励使用重组表达蛋白酶。

生产过程中若使用蛋白酶，应提供其生产工艺、质量控制和稳定性等全套药学研究资料，重点关注蛋白酶的纯度、比活性等关键质量属性的批间一致性，并严格控制生产过程中可能引入的宿主 DNA、宿主蛋白，以及其他杂质的残留，合理拟定蛋白酶的质量标准。

此外，若一种关键生产用原材料存在多个供应商，应充分研究比对不同供应商来源的原材料对产品质量的潜在影响，并开展充分的可比性研究。

## **五、生产工艺**

胰岛素类产品的生产工艺开发应遵循重组蛋白类产品的一般规律。

对于按照创新药开发的胰岛素类产品，鼓励采用拟商业化生产工艺和规模样品用于确证性临床研究。

对于按照生物类似药开发的胰岛素类产品，在临床试验申报阶段应采用与商业化生产阶段可对接的工艺和规模，并建议在关键临床试验开始前确定商业化生产工艺和

规模，以确保临床试验样品、商业化产品与参照药之间具备可比性/相似性的物质基础。

围绕参照药的目标质量概况 (QTPP) 和关键质量属性 (CQA)，通过完整的工艺研究，确定合理的工艺步骤、工艺参数和中间控制项目及限度，并开展充分的工艺验证研究。

### (一) 原料药生产工艺

#### 1. 发酵工艺

发酵工艺中，申请人应系统科学的评估可能影响目标蛋白表达与质量的关键工艺参数，并基于评估结果开展发酵工艺参数（如温度、pH、溶氧、补料速率等）与活细胞密度、细胞存活率以及关键代谢物浓度（如乳酸、乙酸、铵离子）之间的关联，这些因素共同调控细胞生长状态、目标蛋白表达水平及关键质量属性，规范开展工艺表征研究，为确立工艺控制策略提供依据。

在工艺控制方面，需建立多层次的过程监控体系，包括实时监测并记录溶氧、pH、温度、转速及通气量等物理参数；针对不同的表达系统，应采用适宜的方法评估细胞生长与代谢状态（如定期检测活细胞密度、细胞存活率及关键代谢物浓度或检测 OD<sub>600</sub>、测定湿菌体/干菌体重量等）；通过取样分析目标蛋白的表达量、活性及与发酵流程

相关的关键质量属性（如聚集体比例、宿主蛋白质残留）；并严格执行外源因子污染防控措施。

若适用，还应对生产过程中可能引入噬菌体污染的环节（如菌株、培养基等）进行风险评估，明确高风险环节，拟定合理的控制措施。

胰岛素类产品的发酵过程应尽量避免使用抗生素，若确需使用，需符合《中国药典》的要求，并建议选择安全性风险相对较低的抗生素。此外，应充分验证后续生产工艺对抗生素的去除能力和效果，并在原料药或制剂质量标准中对抗生素残留量进行严格控制，必要时在说明书中进行警示提示。

胰岛素类产品的发酵规模应结合表达系统、生产工艺、产能需求等合理设计。生产规模发生变化时，可能引入工艺参数调整、设备或生产环境的变化，存在杂质水平增加和种类变化的风险，应尽早规划设计，以减少重大工艺变更对产品安全性与有效性的潜在影响。

## 2.酶切工艺

由于胰岛素类产品常以目的蛋白前体形式表达，生产工艺中通常需引入酶切步骤。酶切工艺研究中，需系统识别并控制影响切割效率与产物质量的关键工艺参数。在开展酶切工艺表征研究时，重点关注蛋白酶的添加比例、反

应温度、反应体系组成（如 pH、电导率、溶剂种类及浓度等），以及反应时间等参数的选定，以平衡反应效率与副产物控制的关系。

通过建立适当的过程监控方法，实时或终点监测酶切效率（如前体转化率）、目标片段分子量及序列正确性、副产物种类与含量等关键指标，同时监控反应体系的稳定性与均一性。对于涉及多步酶切的复杂工艺，还需系统评估步骤间的衔接条件及中间产物的稳定性。

### 3. 修饰工艺

对于化学分子修饰胰岛素类产品，申请人应采用科学的方法进行工艺表征，明确影响修饰反应的关键工艺参数及其控制范围。需重点研究的参数包括：反应温度、反应时间、反应体系的 pH 值、蛋白/化学分子修饰投料比例、物料浓度、投料顺序、投料速率、搅拌转速（若涉及）、反应后放置条件（若涉及）等对工艺性能（如修饰反应率、副产物等）和对产品质量的影响。同时，必须特别关注在既定反应条件下，原材料或中间体中存在的杂质是否可能与胰岛素发生非目标连接反应，从而引入新的副产物。应通过杂质谱分析，明确潜在副产物的结构、来源与生成路径，并评估其对产品安全性、有效性及稳定性的潜在影响。

### 4. 结晶及干燥工艺

水分及溶剂残留等因素直接影响原料药的稳定性，因此胰岛素类产品原料药的结晶及干燥工艺是保障其稳定性的关键环节之一。申请人应合理选择结晶工艺（如等电点沉淀法、锌离子诱导结晶法等）及干燥工艺（如冷冻干燥、喷雾干燥等），并系统识别与控制影响晶体形态、粒度分布、残余溶剂及稳定性的关键工艺参数。

结晶工艺应重点关注结晶溶剂体系、胰岛素浓度、结晶 pH 值、电导率、温度变化梯度、搅拌速度及晶种添加策略等条件，这些因素共同影响晶体的收率、纯度、晶型一致性及后续工艺适应性。同时，应评估不同结晶条件对晶体后续溶解性及稳定性的影响。

在干燥工艺阶段，需重点关注干燥方式（如真空干燥、流化床干燥或冻干）、温度曲线、压力参数、干燥终点判定（如残余水分或溶剂残留）等关键参数，因其直接影响最终原料药的物理性质（如流动性、堆密度）、化学稳定性及复溶性能。

通过规范的工艺表征研究，制定关键工艺参数（特别是结晶过程、物料添加顺序、pH 调节等）与产品关键质量属性之间的相关性，并合理设置过程控制项目及可接受标准。需特别关注结晶收率、干燥前后的纯度变化，以及干燥后外观、水分等关键指标的变化，确保结晶及干燥工艺

能够持续稳定地生产出符合预定质量要求的原料药。

## （二）制剂处方及生产工艺

### 1. 制剂处方研究

由于胰岛素类产品制剂工艺的复杂性，以及不同来源辅料对制剂的质量具有重要影响，按创新药及生物类似药开发均应开展充分的处方筛选研究。

对于多剂量产品添加抑菌剂的情况，需通过开展研究，确定抑菌剂的种类和用量，结合稳定性研究结果进行综合评估，在符合《中国药典》要求的前提下尽可能降低抑菌剂使用量。原则上，生物类似药处方应与参照药保持一致，且抑菌效力不得低于参照药。

胰岛素类产品制剂中胰岛素的构象状态可能会影响稳定性，故工艺开发时，应采用合适的方法，如分析型超速离心（AUC）和核磁共振（NMR）等，研究制剂中胰岛素多聚体的构象状态。对于生物类似药，应对比候选药与参照药构象状态（如六聚体等）的异同。

对于双时相预混胰岛素类产品，其中硫酸鱼精蛋白在处方中具有特殊性和重要性，考虑不同来源及不同批次的硫酸鱼精蛋白与胰岛素的结合能力不同，应规范开展筛选研究和等相点研究，并根据研究严格控制硫酸鱼精蛋白的来源及质量。等相点是使一定量的胰岛素完全被结合形成

沉淀的最小鱼精蛋白量，可结合制剂处方、参考《欧洲药典》等技术要求开展研究。对于创新药，应结合产品特点充分进行鱼精蛋白含量的研究，关注沉降、粒度分布、再悬浮能力等指标，以保证质量的批间一致性；对于生物类似药，需与参照药进行鱼精蛋白含量、沉降、粒度分布及再悬浮能力等对比研究。

对于复方制剂，需在结合临床实际应用的基础上，说明不同活性成分比例和制剂规格设定的合理性。处方开发时，应证明活性成分之间、活性成分与辅料具有理化相容性。需开展加速和/或强制降解试验，研究各活性成分、制剂及辅料（如涉及）的变化，明确是否存在相互作用及产生新杂质，阐明杂质来源并进行峰归属，为贮存条件及质量控制提供依据。

应参照《中国药典》、ICH Q8 (R2)等要求制定科学的投料策略；实际生产中活性成分或辅料尽量避免过量投料，如确需过量投料，应在充分研究基础上说明超出量、过量投料理由及合理性，并应开展相关验证研究。

结合制剂处方研究，需确定辅料生产商/供应商、辅料质量标准、检验策略等，严格开展生产商/供应商审计。原则上，所用辅料应不低于药用要求。若存在多个辅料生产商，需进行辅料质量对比分析研究，并对不同来源辅料制

备的制剂进行可比性研究。

## 2. 制剂生产工艺

在胰岛素类产品的制剂工艺中，需系统识别并控制影响制剂稳定性、无菌保障及给药性能的关键工艺参数。制剂生产工艺应重点优化原料药与辅料的比例、混合顺序与混合参数（如速度、时间、温度）、pH调节过程、除菌过滤条件（如压力、流速、过滤面积），以及灌装精度等关键变量。这些因素共同决定制剂的关键质量属性（如可见异物、不溶性微粒、pH、渗透压、生物活性等）及稳定性。为确保生产工艺的可控性和上下游工艺的有效衔接，上游培养、下游纯化及制剂工艺的规模应尽量匹配，以保证工艺稳健性和产品质量的批间一致性，并满足上市后的持续供应需求。

在工艺控制方面，需基于产品特性及工艺需要建立全过程质量控制体系，如混合阶段需监测溶液澄清度、pH与电导率变化，过滤过程应控制滤器完整性、压力与流量参数，灌装工序需监测装量精度、密封完整性及可见异物。

对于双时相预混胰岛素类产品，建议先将原料药混合、溶解，再根据等相点研究结果添加硫酸鱼精蛋白，制备成均一的双时相预混制剂。此外，需重点关注其相分离行为、再分散性及给药剂量均一性等特性控制。

### （三）生产工艺验证

胰岛素类产品工艺验证要求与重组蛋白类产品保持一致，需遵循全生命周期管理和质量风险管理原则，覆盖全生产流程，确保工艺的可控性、稳健性和批间一致性。

应基于风险和研究情况，确定关键质量属性与关键工艺参数。通常需进行至少连续3批商业化代表性批次工艺验证以证明工艺的重现性与可控性。所有验证活动均需遵循预先批准、详细记录的方案执行，并形成验证总结报告。应提供无菌工艺模拟试验研究，结果应符合要求。

验证内容方面，原料药的工艺验证一般应包括工艺性能验证、杂质去除能力验证、中间产物储存时间验证、培养基/缓冲液保存验证、层析介质和过滤/超滤膜包的使用寿命验证、与生产接触组件及过滤器相容性验证和评估、冻干（若涉及）均一性验证、运输验证/确认等内容。制剂的工艺验证一般应包括工艺性能验证、过量投料验证（若涉及）、合批验证（若涉及）、混合均一性验证、灌装均一性验证、工艺持续时间验证、生产接触组件相容性研究和评估、除菌过滤器验证、模拟灌装验证、运输验证/确认等。

对于组成预填充注射笔的产品，应进行注射笔组装工艺验证，需考虑组装前笔芯已储存时间、转运时间、转运温度、转运过程是否避光及组装过程可能对产品质量的影响。

响。工艺验证应覆盖拟定的单次最大组装批量。

验证实施过程中，首次商业规模生产工艺验证需覆盖产品所有规格及生产线，并可基于风险评估合理科学地采用括号法、矩阵法等简化策略；上市后应通过持续工艺验证、定期风险评估及必要的再验证，确保工艺始终处于受控状态。

关于分批与混批，若制剂生产阶段确需进行原料药混批，应开展充分的验证研究，根据验证情况明确混批原则（应涵盖混批批次数量、混合总量、混批所使用原料药及混批后获得工艺中间产物的质量等）。混批操作应符合《药品生产质量管理规范》原料药先进先出的原则，不得随意混批。不允许通过混批解决单批产品质量问题，或采用不同工艺生产的原料药混批进行后续生产。

此外，由于胰岛素类产品可能涉及多个中间产物储存步骤，应开展中间产物储存稳定性研究，并应评估多步中间产物累积储存对原料药/制剂质量的潜在影响。

## **六、质量研究与质量控制**

结合产品自身特点，通过质量研究全面深入地分析产品的质量属性，明确关键质量属性。研究内容应涵盖所有可能影响产品安全性与有效性的特性，并基于研究结果合理拟定原料药和制剂的质量标准项目及限度。质量标准相

关检定方法应根据药典要求开展适当的方法学确认或验证研究。

### （一）质量研究

应采用多批次代表性样品，在确保分析方法准确、可靠的前提下，对样品的结构特征、理化性质和生物学活性进行全面表征，重点关注杂质。

#### 1.结构和理化性质

结构确证研究应结合胰岛素类产品的结构特点，选择合理的研究方法，结构确证应包括一级至高级结构。

一级结构：一般采用质谱分子量、氨基酸序列分析、肽图、氨基酸覆盖率、N-端序列、C-端序列、二硫键分析、游离巯基研究。

二级结构和高级结构：一般采用红外光谱、荧光光谱、远近紫外光谱的圆二色谱、热稳定性分析、动态和静态光散射、修饰位点确认（如有）等。推荐采用 X 射线单晶衍射等方法对产品的高级结构进行表征。鼓励采用核磁共振波谱法等分析方法对胰岛素类产品进行结构确证。

对德谷胰岛素、地特胰岛素等修饰类长效胰岛素，应尽可能对其发挥作用相关的三级和四级结构（如胰岛素六聚体和多六聚体）进行结构确证研究。

理化性质分析一般应包括：性状、鉴别、溶解度、等

电点、吸光度、引湿性、含量、纯度和杂质、可见异物、不溶性微粒、剂量准确度/可抽取体积等。

对于注射笔包装的制剂建议开展功能性研究，如启动力、滑动力、注射时间（如涉及）等，必要时纳入质量标准控制。

## 2. 杂质

胰岛素类产品工艺相关杂质一般包括酶、溶剂、宿主蛋白残留、宿主 DNA 残留等；化学分子修饰胰岛素产品的工艺相关杂质还可能包括化学分子生产、修饰反应引入的杂质，应关注杂质的来源、去除情况、对残留进行必要的安全性评估、研究和质量控制。

部分原材料和设备中的元素杂质（如铁）等对胰岛素类产品的稳定性和高分子蛋白质的形成有不利影响。应结合相容性研究、非临床研究及临床研究等，评估生产和储存过程中元素杂质对产品稳定性和结构的潜在影响，加强控制，制定相应的工艺控制策略（如控制微量金属含量）。

对于产品相关杂质（参见附件 1 胰岛素类产品相关杂质研究决策树），按照创新药开发的胰岛素类产品，原则上应对所有超出 0.10% 的产品相关杂质进行鉴定、定量研究，对于超出 0.50% 的单个产品相关杂质进行鉴定、定量及活性研究，结合临床研究分析对产品安全性、有效性等的影

响，并拟定合理的控制策略。按照生物类似药开发时，应采用足够灵敏的分析方法与参照药进行头对头的对比分析。当产品中出现与参照药同种类的杂质，其含量原则上应不高于参照药。当产品中出现参照药中不存在的新杂质或候选药同种类杂质含量超出参照药水平，需进行充分的工艺优化研究和安全性评估。对于候选药中新发现的含量低于 0.10%、且在长期稳定性研究中不会增加的杂质，通常认为安全性风险较低；当其含量在 0.10%-0.50% 之间，应通过富集等方式进行鉴定、定量研究，分析对临床安全有效性等的影响；对于新增的含量高于 0.50% 的单一产品相关杂质，应考虑按照生物类似药开发的可行性。如杂质中存在潜在的遗传毒性杂质，应严格按照 ICH 相关指导原则对其进行风险评估。

针对化学分子修饰胰岛素产品，如地特胰岛素、德谷胰岛素等，应对其侧链脂肪链引入的杂质（如空间异构体、位置异构体和手性异构体）进行充分的鉴定和研究，选择灵敏、先进、稳定的分析方法（如质谱、高效液相色谱等）进行杂质归属或者控制的研究，方法灵敏度应与检测目的、所论证的杂质限度相匹配，提升对产品的认知及质量控制能力。

对复方制剂，应建立分析方法检测制剂中每个活性成

分的含量、产品相关杂质/有关物质。可基于检测目的的不同，采用不同的分析方法针对不同活性成分及杂质进行检测，以尽可能确保复方制剂中杂质被有效的检测，同时合理拟定质量标准，其中有关物质限度应以产生该杂质的活性成分的百分含量进行计算（而不是占该制剂所有药物活性成分总量的百分含量）。

### 3.生物学活性

胰岛素类产品除需参考《中国药典》胰岛素生物测定法外，还需开展胰岛素受体（IRA、IRB）结合力、胰岛素样生长因子受体（IGF-1R）结合力、胰岛素介导的增殖（如适用）、受体（IRA、IRB、IGF-1R）磷酸化、代谢功能（葡萄糖摄取、脂肪合成、糖原合成等）、有丝分裂试验等体外活性研究，申报临床阶段应进行初步研究，上市申报阶段应进行全面的研究。化学分子修饰胰岛素类产品还应关注其与人血白蛋白的亲合活性研究。

对于复方制剂，需明确不同活性成分的作用机制，开展各个组分之间的相互作用研究（例如受体靶点不一致时），开发并验证适用于其产品的特异性生物学活性测定方法。可在单方原料药层面开展两个或多个特定的生物活性测定方法，建立含量与生物学活性的相关性，当两者相关性成功建立后，复方制剂可采用含量检测代替生物活性检

测。

## （二）质量控制

### 1.质量标准

质量标准一般包括原料药和制剂质量标准，另外，还可根据生产工艺和质量控制需要对不同工艺阶段的样品分别制定质量标准，以确保其批间一致性。胰岛素类产品的原料药的质量标准一般包括外观、鉴别、纯度及有关物质、含量、高分子蛋白、生物学活性、干燥失重、细菌内毒素、微生物限度、工艺相关杂质等。

制剂质量标准一般包括外观、鉴别（活性成分及关键辅料）、纯度及有关物质、高分子蛋白、生物学活性、pH值、关键辅料含量、细菌内毒素、无菌、不溶性微粒、可见异物、可抽取体积/装量等。

对于按生物类似药开发的药物，其原料药和制剂质量标准的项目设置及限度要求，原则上，应不低于参照药和《中国药典》的相关标准。

对多剂量注射剂，应纳入剂量准确度检项。对复方制剂，在原料药阶段对各单方组分分别进行质量控制，各单方原料药的质量标准应不低于相应单组分制剂（若有）原料药的质量标准。

应基于胰岛素类产品特性及作用特点，系统开展充分

的质量比对和量效关系研究。在充分积累研究数据的基础上，结合临床前和临床药效学研究结果，综合评估并明确含量与活性的相关性，制定合理的含量-活性转换系数。

## 2.标准品

对于标准品，如存在国际标准品，应以国际单位 IU 进行标示，不可采取简单的类比推算转化方法标示为国际单位。若无国际或国家标准品，申请人应建立内部标准品管理体系，包括一级标准品和二级标准品。临床试验期间，对于不同工艺制备的内部标准品，应进行全面的结构表征和稳定性考察，以确保各阶段的标准物质质量的可溯源性。建议采用确证性临床的代表性批次建立一级标准品，完成一级标准品的全面表征后，可用于标定二级标准品。

## 3.方法学研究

准确可靠的分析方法是质量控制、稳定性研究和可比性以及相似性研究的重要基础。分析方法应经过完整、规范的开发和验证，应具备特定的专属性、线性、范围、准确性、精密度、检测限、定量限、耐用性等，以确保能够准确测量目标分析物的相关属性。

应在临床试验申报前完成基本的方法学研究，并随着研究的深入，持续推进分析方法的优化与验证。上市申报阶段，应采用影响因素或强制降解研究中分离、纯化的有

关物质或杂质，开展必要的方法学研究，以进一步验证方法的专属性与检出能力，确保检验结果的准确性与可靠性。

若拟采用体外活性测定代替体内生物活性测定，应开展全面的方法桥接研究，系统验证体外与体内检测方法的相关性与可比性。

## 七、接触性包装及密闭容器系统

为避免直接接触的包装材料和容器对原料药及制剂质量产生非预期影响，应参照相关指导原则规范开展包材相容性、密封完整性及给药功能性研究。

对于预填充注射器包装的制剂，应综合考虑器械设计特征、预期用途、使用者群体、使用环境、标签说明，以及运输过程中的环境应力等多个维度，开展全面的使用风险评估。预填充注射器所用硅油应符合药用标准。硅化工工艺作为关键工序，应关注硅油来源及质量、硅化工工艺的稳健性及硅油液滴在制剂中的分布情况，结合临床使用特点关注其对制剂质量、注射流畅性及安全性的影响。

对于需要用户自行购买并安装针头的笔式注射器，应完成笔式注射器与笔芯（卡式瓶）的机械适配性、与不同规格针头的兼容性研究，并在说明书中说明适配针头的型号及规格要求。

## 八、稳定性研究

胰岛素类产品的稳定性研究应参照生物制品稳定性相关指南，规范开展原料药及制剂的稳定性研究。

上市注册申请前，应全面开展影响因素/强制降解、加速稳定性和长期稳定性研究。其中，影响因素或强制降解研究采用至少 1 批次代表性批次样品，加速和长期稳定性研究采用至少 3 批次代表性批次样品。稳定性研究样品所采用的储存容器应与实际生产采用的储存容器在材质、封口方式等方面具有良好的代表性。长期稳定性研究时间应能支持原料药和制剂拟定的有效期。此外，还应根据原料药和制剂的实际生产场地及制剂的销售区域，开展能满足实际需求的运输稳定性研究或运输性能验证。

胰岛素类产品还应开展模拟使用条件下的稳定性研究。研究应能覆盖实际使用的最差条件，如有效期末期的制剂、最高使用频率、最差放置条件（高温、高湿、低温、光照）等。考察项目应能充分反映潜在的使用环境对产品质量属性的影响，如含量、纯度、杂质、细菌内毒素、不溶性微粒、抑菌剂含量及抑菌效力等。根据结果合理拟定制剂开启后的使用条件。

多剂量胰岛素类产品中一般含有抑菌剂，为验证产品在长期稳定性和模拟使用条件下的抑菌保证能力，应在长期稳定性研究的关键时间点和模拟使用条件下，参照《中

《中国药典》开展抑菌效力检查，应能证明有效期末制剂使用过程中的微生物安全性。

胰岛素类产品原料药通常具有较长的有效期，因此，应科学设计有效期末原料药制备制剂的稳定性考察方案，以证明经历较长时间储存的原料药仍可生产出具有拟定效期的制剂，并在上市申报资料中提供研究资料或上市后同步验证研究方案。

## 九、相似性研究

按照生物类似药开发的胰岛素类产品，应开展相似性研究与评价，包括质量相似性和稳定性相似性。具体的技术要求可参考生物类似药研发与评价相关技术指导原则。采用符合要求的候选药与参照药开展相似性研究，关注候选药及参照药批次数量、来源和工艺代表性等。

胰岛素类产品原料药和制剂的质量属性可能存在差异，应选择制剂进行相似性研究。若在研究中需对参照药进行前处理，应说明处理的具体步骤和操作方法，分析该处理过程对参照药可能产生的影响。必要时，需对处理前、后的样品进行比对研究，同时需关注不同处方对制剂高级结构表征的影响。此外，当候选药的表达系统与参照药不一致时，应重点关注杂质谱的潜在差异，并进行安全性风险评估。

## 十、参考文献

[1]国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S].2025 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[2] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances. [EB/OL]. [2012].

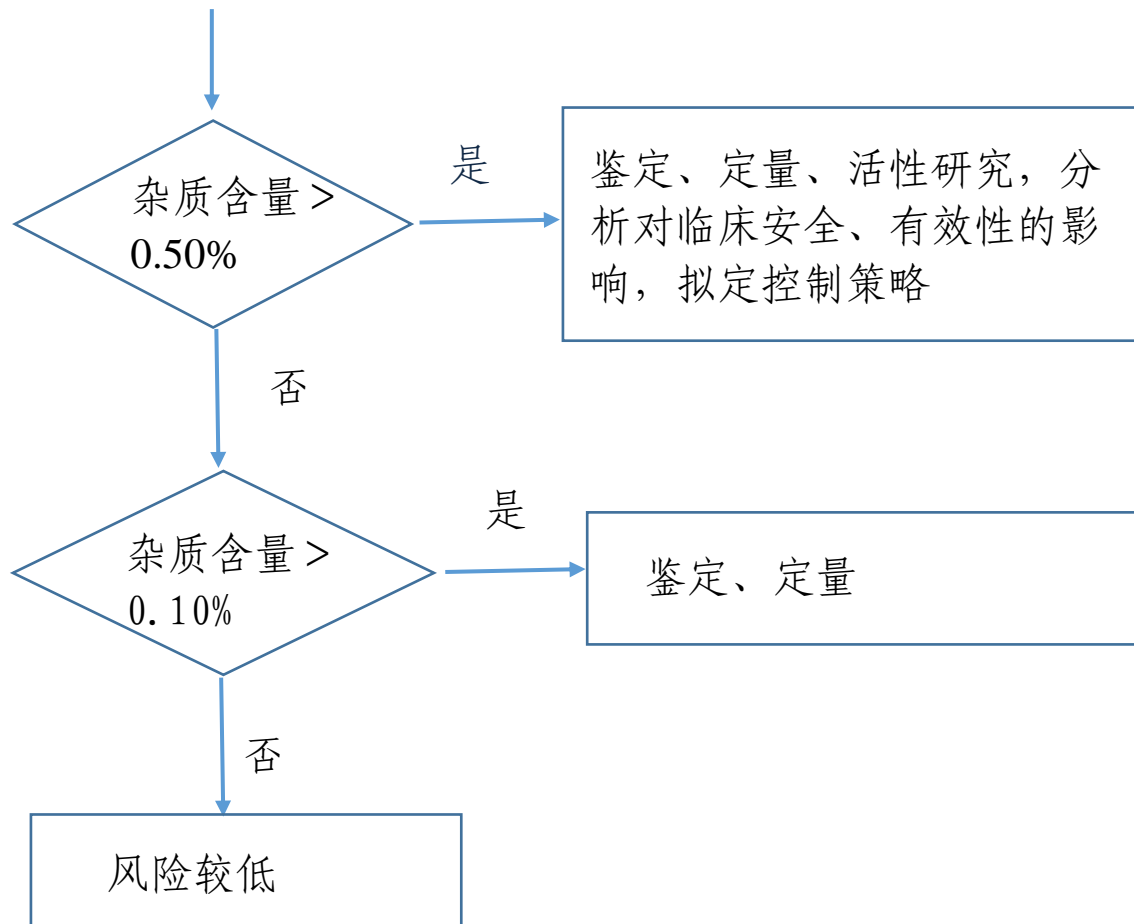
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>

[3]ICH M7(R1). Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. [EB/OL]. [2017].

[https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf)

# 附件 1 胰岛素类产品相关杂质研究决策树

## 创新药的杂质控制策略



# 生物类似药的杂质控制策略

